UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNEE 1950 N° 6

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'HYPOGLYCÉMIE SPONTANÉE

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Janvier 1950

PAR

JEAN ALBISSON

MEMBRES DU JURY	MM. BOUNHOURE	*Président.*
	BAISSET, GERAUD, DIEULAFE	*Assesseurs.*
	BAZEX	*Suppléant.*

TOULOUSE

IMPRIMERIE MODERNE

22, rue Sainte-Ursule, 22

1950

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM.	LEFEBVRE
ASSESSEUR		BRUSTIER
Doyens honoraires		GORSE
		CALVET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM RISPAL — MM. MERIEL — MM. RIBAUT
LAFFONGUE — SERR

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et psychiatrie	MM.	RISER
Clinique médicale		TAPIE (J.)
		ROQUES
Clinique obstétricale		GUILHEM,
Physiologie		SOULA
Clinique chirurgicale du cancer		DUCUING
Physique biologique et médicale		BUGNARD
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques		NANTA
Chimie et Toxicologie		BRUSTIER
Pathologie générale et médecine expérimentale		SENDRAIL
Clinique chirurgicale et gynécologique		LEFEBVRE
		VALLOIS
Anatomie		LAZORTHES
Histoire naturelle		DELAS
Clinique médicale infantile et puériculture		SOREL R.
Pharmacie		CAUJOLLE
Pathologie interne et Clinique des Maladies de la Tuberculose		MOREL
Bactériologie, hygiène et médecine sociale		ANDRIEU
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		VIRENQUE
Clinique des Maladies des Voies urinaires		FABRE (P.)
Matière médicale		VINCENT
Hydrologie thérapeutique et Climatologie		MÉRIEL
Anatomie Pathologique		FABRE J.)
Clinique Oto-rhino-laryngologique et Chirurgie Maxillo-faciale		CALVET
Clinique ophtalmologique		CALMETTES
Chimie Biologique		VALDIGUIE (P.
Médecine légale et du Travail		PLANQUES
Histologie et Embryologie		BROUSSY
Médecine Sociale		BOUNHOURE
Thérapeutique		GADRAT
Pathologie Chirurgicale		GRIMOUD

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie..... M. BAISSET, — Anatomie..... COULOUMA

AGREGES EN EXERCICE

Anatomie	MM.	POULHÈS (ch f.)	
Histologie		BIMES ch. f.	
Médecine	DARNAUD, GERAUD, DARDENNE, LAPORTE (J.)	Chirurgie	RIEUNAU, DIEULAFE, DAMBRIN (P.)
Opthalmologie	MM.	DEODATI	
Chimie médicale		PONTONNIER ch.	
Obstétrique			
Physique médicale		MARQUES	
Pharmacie		COUTURIER	
Chimie Générale Pharmaceutique		BLANC	
Botanique	Mme	DULUCQ-MATHOU, Mtre C	
Odonto-stomatologie		CADENAT	
Microbiologie		BOUISSET M. de	

COURS COMPLEMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM.	GUILHEM.
Chimie pathologique		VALDIGUIE
Chimie biologique		VALDIGUIE
Chimie minérale		BLANC
Physique pharmaceutique		AUVERGNAT
Dermatologie et Syphiligraphie		BAZEX
Législation pharmaceutique		BOUISSET
Clinique de la Tuberculose		MOREL L.
Chimie pulmonaire		DAMRRIN (P.)
Parasitologie		LASSERRE
Botanique et Cryptogamie	Mme	DULUCQ-MATHO
Chimie analytique	MM.	BLANC
Hydrologie et géologie		ASTRE
Anatomie médico-chirurgicale		THOMAS
Pharmacodynamie		BAISSET
Bactériologie et Hygiène		LAPORTE
Urologie		LHEZ
Ophtalmologie		DEODATI
Neuro-Chirurgie		LAZORTHES
Mycologie		MARQUES
Psychiatrie		GAYRAL
Oto-Rhino Laryngol		CLAUX
Secrétaire de la Faculté		ARGILAS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891).

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNEE 1950 N° 6

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'HYPOGLYCÉMIE SPONTANÉE

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Janvier 1950

PAR

JEAN ALBISSON

Membres du Jury	MM. BOUNHOURE	*Président.*
	BAISSET	*Assesseurs.*
	GERAUD	
	DIEULAFE	
	BAZEX	*Suppléant.*

TOULOUSE

IMPRIMERIE MODERNE

22, rue Sainte-Ursule, 22

1950

RIJKS-
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MA MERE

En témoignage de ma profonde affection et de toute ma reconnaissance.

A MA FEMME

A MA SŒUR

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE
ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur R.-L. BOUNHOURE

Médecin en Chef des Hôpitaux
Professeur de Médecine Sociale
Chevalier de la Légion d'honneur

Avec notre respectueuse et profonde gratitude pour le très grand honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider notre Thèse et en nous en inspirant le sujet — observation très vivante — prise dans son service Hospitalier où nous avons pu travailler de longs mois et profiter, tant de ses Conseils que de son Expérience.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur BAISSET

Professeur de Physiologie

Avec l'expression de notre sincère gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé GERAUD

Médecin en Chef des Hôpitaux

En le remerciant d'avoir bien voulu accepter de faire partie de notre Jury de Thèse.

Monsieur le Professeur Agrégé R. DIEULAFE

Radiologiste des Hôpitaux

Qui nous a toujours témoigné la plus grande bienveillance.

Monsieur le Professeur BAZEX

Chargé de Cours de Dermato-Syphiligraphie

Avec nos sentiments de reconnaissance pour son amabilité et ses excellents conseils.

A Monsieur le Docteur RUFFIE
Médecin-Assistant des Hôpitaux

A TOUS NOS MAITRES DES HOPITAUX

I. — INTRODUCTION

Au cours de mes dernières années d'études, j'ai eu l'occasion d'observer un cas de Coma Hypoglycémique spontané *à l'Hôtel-Dieu, dans le service de mon Maître,* Monsieur le Professeur Bounhoure.

Cette question, d'intérêt majeur sur le plan de la Clinique et celui de la Pathologie Générale a retenu toute mon attention et j'ai consacré cette Thèse à l'étude de cette question.

Les problèmes cliniques et pathogéniques que pose ce Coma particulier offrent en effet un très grand intérêt pratique autant que doctrinal.

La nature du syndrome reconnue, ce qui n'est pas toujours facile, en particulier pour un praticien éloigné de tout Laboratoire, il convient d'aborder le fond véritable du problème qui se résume en deux hypothèses principales : trouble fonctionnel ou lésion organique des Endocrines et du Système qui assure normalement le mécanisme de la régulation et de l'équilibre glycémique.

Le diagnostic « étiologique » du coma revêt donc une importance capitale, aussi doit-on recourir systématiquement tant à l'analyse des urines et au dosage de la glycémie — recherches

classiques à pratiquer d'urgence — *qu'à diverses épreuves et examens complémentaires nécessitant une observation prolongée (Test de la sensibilité à l'insuline - Courbe d'hyperglycémie provoquée - Examens radiologiques de l'estomac et du colon - Pneumopéritoine, etc...)*

L'hypoglycémie peut relever en effet : soit d'un trouble fonctionnel ordinairement passé à la chronicité, mais susceptible de s'aggraver subitement sous des influences diverses ; soit d'une lésion endocrinienne responsable du dysfonctionnement, subitement aggravée ; soit enfin d'un trouble dans le système nerveux organo-végétatif.

Au cours de cette étude, nous n'envisageons la question que sous l'angle de l'Hypoglycémie spontanée *et laissons de côté en particulier les conséquences de l'hyperinsulinisme thérapeutique consécutif à des injections trop importantes de ce médicament au cours du traitement du diabète.*

Les signes cliniques de l'hypoglycémie spontanée *se rattachent étroitement à ceux que l'on a coutume d'observer chez l'homme, à la suite de l'injection d'une dose trop forte d'insuline. Il semble que le fait puisse orienter les hypothèses pathogéniques vers l'idée d'une origine hyperinsulinémique.*

II. — OBSERVATIONS

Etudions tout d'abord quelques observations :

1° J. Lhermitte et J. Sigwald (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, 1942), rapportent quelques cas d'hypoglycémie spontanée :

Premier cas. — W..., 76 ans, hospitalisé depuis 1937. Entre juin 1941 et janvier 1942, a été atteint d'œdèmes des membres inférieurs sans insuffisance cardiaque, ni rénale ; d'origine carentielle probable, ces œdèmes s'associaient à une bradycardie à 50.

Le 18 mars 1942, à 17 heures, donc avant le repas du soir, le malade est pris d'un grand malaise avec asthénie profonde. Transporté à l'infirmerie, on constate une température à 36° le lendemain matin après une nuit calme, apparaît un spasme du bras droit suivi de la perte de la conscience. La respiration devient bruyante, le Coma est complet. Les membres, en résolution hypotonique, ne sont pas agités de mouvements ; signes de Babinski bilatéral, stertol.

Une recherche trois fois répétée de la glycémie décèle un taux de 0 gr. 10. Trois heures après, le Coma s'approfondit encore, aucune excitation n'est perçue. Hypotonie des membres supérieurs, ébauche de contractures des membrs inférieurs, signes de Kernig positifs, pas de raideur de la nuque. Réflexes rotuliens diminués, achilléens abolis, extension bilatérale de l'orteil. Pupilles en myosis serré ; suppression du premier temps de la déglutition. Pouls, 36 ; respiration, 18 ; tension artérielle 13-7. Mort une heure plus tard sans convulsion.

Deuxième cas. — M..., âgé de 69 ans, est trouvé le matin du 3 avril 1942, inerte dans son lit, ne répondant à aucune question, ni à aucune stimulation, les lèvres sont semées d'un peu d'écume.

Examiné, M... présente un état évident d'amaigrissement et de misère physiologique, la peau est bronzée comme chez les vagabonds. Le Coma est absolu, toute la musculature se trouve en état de contracture très accusée, qui permet de constater cependant l'intégrité des réflexes tendineux. Extension de l'orteil à droite, pupilles réagissant à la lumière. Pouls, 80 ; respiration, 36, régulière ; tension artérielle, 15-8.

Une heure plus tard, les contractures ont cédé, les membres sont en résolution, surtout à droite, où le signe de Babinski est très accusé. Réflexes cornéens abolis. Coma profond, résistant à toutes les stimulations. On pratique immédiatement une injection de 80 cc. de sérum glucosé dans la veine ; aussitôt après le visage se recolore, la respiration s'amplifie et les mouvements respiratoires s'accompagnent d'un mouvement syncinétique d'élévation rythmée des deux bras. Sans avoir repris conscience, le malade succomba une heure après. Le taux de la glycémie ne dépassait pas 0 gr. 30.

Troisième cas. — L..., âgé de 46 ans, et frappé d'ictus avec perte de la conscience dans la cour de l'hôpital à midi, alors qu'il avait pris son repas à 11 heures.

Examiné aussitôt, le patient est plongé dans le Coma le plus complet et toutes les stimulations demeurent sans effe. Contracture intense des membres supérieurs. Réflexes tendineux normaux, réflexes plantaires en flexion bilatérale, pupilles en myosis serré.

Température, 35° 7 ; pouls, 40 ; glycémie, 0 gr. 33.

Une injection intraveineuse de 40 cc. de sérum glucosé à 30 % est pratiquée, en même temps que l'on donne par la bouche 100 gr. de sirop de sucre et que l'on pratique des injections sous-cutanées de sérum sucré et d'adrénaline. Neuf heures plus tard, le Coma se dissipe, la température demeurant à 35° 8, nuit agitée, le lendemain, glycémie à 0 gr. 87. Le malade reçoit pendant plusieurs jours, 50 gr. de sirop de sucre et sort guéri le huitième jour, la glycémie se maintenant à 0 gr. 85.

2° P. Abrami et J. Marche (Un cas de coma hypoglycémique spontané par dénutrition. Rôle de l'hypophyse. *Semaine des Hôpitaux de Paris*, mai 1943). Décrivent un cas particulièrement intéressant : Le malade âgé de 61 ans est transporté dans leur service le 19 octobre 1942 peu après minuit, en plein coma. Cinq heures auparavant, comme il rentrait chez lui, on l'a vu s'affaisser dans la rue. Des passants l'ont conduit à son domicile, puis son état empirant d'heure en heure, on l'a amené à l'hôpital. L'interne de garde se trouve en présence d'un coma complet, hypotonique avec conservation des réflexes tendineux, signe de Babinski bilatéral, myosis. La respiration est du type Cheyne-Stokes, la température est abaissée, 36° 5 ; il y a bradycardie, 58 ; et une hypertension surtout minimale, 16-13 ; les urines ne renferment comme corps anormal que des traces d'albumine.

Une ponction lombaire donne issue à un liquide clair incolore, de composition normale. En l'absence de diagnostic précis, on se contente d'administrer des toniques cardiaques.

Lorsqu'ils voient le malade, à 10 heures du matin, à la quinzième heure du coma, ils retrouvent tous les symptômes précédents, mais sont frappés d'emblée par deux faits : c'est d'abord l'état de profonde dénutrition du sujet, amaigrissement extrême ; déshydratation des téguments ; hypotonie des globes oculaires ; aspect cadavérique de la pulpe des orteils. C'est ensuite l'existence de contractures d'un type tout particulier : les membres inférieurs sont raidis en extension, les supérieurs sont à demi étendus avec les mains en promation forcée, les paumes retournées en dehors. Ces contractures n'existaient pas la veille au soir. En outre, les réflexes tendineux se sont abolis ainsi que les crémastériens et cutanés abdominaux. Le signe de Babinski persiste toujours, bilatéral ; les pupilles sont en myosis, réagissant à la lumière ; le réflexe cornéen est conservé. Pas de signes méningés ; aucune paralysie. Ce tableau clinique si spécial, fait immédiatement porter le diagnostic de coma hypoglycémique chez un dénutri. Une prise de sang est faite (qui révèlera une glycémie à 0 gr. 32) et, sans attendre les résultats, on pratique l'injection intraveineuse de 40 cc. de sérum glucosé à 30 %. Dès la fin de l'injection, le malade sort de son coma, les contractures disparaissent ; les réflexes redeviennent normaux, on pres-

crit alors 500 cc. de sérum glucosé isotonique en injection sous-cutanée et une injection de coramine.

On obtient alors du malade les renseignements suivants, concernant son alimentation et les conditions d'apparition du coma : c'est un chômeur qui passait la plus grande partie de son temps à travailler dans son jardin situé à 20 kms de son domicile ; il s'y rendait et en revenait à bicyclette. Jusqu'à la veille, il n'avait jamais présenté de malaises ni de troubles, à part une polyurie très abondante à prédominance nocturne ; jamais d'œdème. Mais depuis, l'ère des restrictions, il a perdu 25 kgs. Hier, après avoir jardiné toute l'après-midi, il a fait ses 20 kilomètres en bicyclette, avec une lourde charge de légumes. C'est au retour qu'il est tombé dans le coma.

Le 20 octobre, au lendemain du coma, le malade se sent en parfait état. Les urines, abondantes, ne contiennent ni sucre, ni albumine, ni corps cétoniques, ni cylindres granuleux. Cependant, malgré le resucrage de l'organisme pratiqué depuis la veille, la glycémie reste basse (à 0 gr. 78). Par contre, fait remarquable, l'urée sanguine est à 1 gr. 15.

Le 22 octobre, la glycémie est à 0 gr. 82. L'urée est retombée à 0 gr. 40. La température est normale ; la tension artérielle est à 16-7, le pouls est à 60. Protides sanguins, 68 gr. 30, avec 37 gr. 20 de sérine et 31 gr. 10 de globuline (rapport 1,19).

Le malade sort de l'hôpital cinq jours plus tard, il se sent en parfait état à la suite d'une transfusion de 150 gr. et d'une suralimentation importante, il ne présente aucun œdème, son poids est de 48 kg. 200, sa glycémie est à 0 gr. 90.

Le 4 novembre, il revient dans le service, gonflé d'œdème ; son poids, en cinq jours, a augmenté de 4 kgr. 800 ; la face est bouffie, les membres sont infiltrés d'un œdème blanc et mou jusqu'à la racine. Tout en étant fatigué, le malade ne présente aucun trouble imputable à l'hypoglycémie ; sa glycémie atteint toujours 0 gr. 90. Sa température est restée basse, à 36° 8 ; pouls à 60 ; tension à 15-9. Malgré l'anasarque, les urines sont abondantes (215), très riches en chlorures (19 gr. 20 par 24 heures), et en urée (12 gr. 5), elles ne contiennent ni albumine, ni corps cétoniques. Le dosage, des protides sanguins donne 61 gr. 65 avec 36 gr. 84 de sérine et 24 gr. 81 de globuline (rapport 1,48), celui du cholestérol total, 1 gr. 70 avec 0,5 de choles-

térol libre et 1 gr. 20 de cholestérol estérifié. Le sang renferme 3.320.000 globules rouges avec 72 % d'hémoglobine (valeur globulaire = 1), 4.400 globules blancs avec polynucléaires neutrophiles (53 % ; polynucléaires éosinophiles 21 % ; polynucléaires basophiles, 2 % ; monocytes, 7 % ; lymphocytes, 17 %).

En quelques jours, sous l'influence du repos au lit, de la restriction des liquides, du régime déchloruré, le malade vide complètement ses œdèmes, cependant que son poids s'équilibre autour de 49 kgs. Il quitte le service de nouveau sur sa demande. Le taux de la glycémie atteint, la veille de son départ, 0 gr. 80.

3° Observation de MM. le Professeur Bounhoure, Ruffié, Bru (résumée) (à paraître à la *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*).

Monf... (Noëlie), 40 ans, femme de chambre. Entre dans le service de M. le Professeur Bounhoure à l'Hôtel-Dieu le 16 octobre, salle St-Louis, pour « troubles psychiques accompagnés de somnolence ».

Il s'agit d'une femme jeune encore, parfaitement bien constituée, femme de chambre chez un Confrère de la ville. On ne note rien de particulier dans les antécédents ; réglée à 13 ans, toujours normalement, mais avec un écoulement sanguin un peu prolongé (8 jours). Pas de fausse-couche. Elle a un fils âgé de 17 ans et souffre depuis quelques années de douleurs lombaires, de type rhumatismal.

Dans les antécédents héréditaires, on note : le décès du père à l'âge de 49 ans, des suites d'un ulcère de l'estomac ; la mère serait morte à 32 ans d'une affection de nature non précisée.

Les troubles actuels ont débuté il y a quelques semaines par une sensation de fatigue, plus accusée après les repas.

Le 14 *octobre,* c'est-à-dire trois jours avant l'hospitalisation, elle a présenté une « crise » assez curieuse. Vers 17 h. 30, alors qu'elle se trouvait chez des amis et causait avec eux, au milieu d'une conversation banale, la malade a éprouvé tout à coup une sensation de somnolence avec lassitude extrême, répondant, au grand étonnement de ses amis, d'une façon incohérente et vague. En présence de

cette sorte « d'absence » et de malaises, ceux-ci lui ont offert une tasse de café sucré qu'elle a été dans l'impossibilité de prendre seule. Incapable de se tenir debout et de marcher, le regard fixe, on la transporte sur un lit. Au bout de trois-quart d'heure, elle revient à elle, c'est-à-dire parfaitement consciente. On la ramène en automobile à son domicile.

Le 15 octobre, vers 18 heures, nouvelle crise de somnolence avec état d'inconscience, constatée par l'un de Nous appelé d'urgence en consultation. Le regard est vague et d'une grande fixité, elle répond aux questions posées avec une extrême lenteur et souvent d'une manière incohérente. Ls pupilles sont en mydriase, les réflexes normaux sans signe de lésion pyramidale.

Elle passe la nuit dans cet état et entre à l'hôpital le lendemain matin 16 octobre, ayant repris connaissance depuis 7 heures du matin, mais conservant une amnésie totale au sujet des faits survenus la veille et de son état.

Examen clinique :

Malade consciente et lucide, répond aux questions posées avec précision mais très lentement. La mydriase très accusée retient notre attention. Le réflexe lumineux n'est pas aboli mais paresseux. Il n'existe pas de troubles moteurs. La sensibilité dans ses divers modes est normale. Les réflexes tendineux sont vifs et on note indiscutablement un clonus du pied et de la rotule, s'épuisant cependant assez rapidement. Pas de signes méningés, par de Kernig.

Température, 37° 5 ; pouls, 80 ; T. A., 15-7. Les viscères paraissent normaux. Pas d'hépato ni de splénomégalies. Au point de vue génital : perles rouges (mais la malade est en période cataméniale), bride vaginale, col dur et fermé.

Devant un tel tableau, on se demande s'il ne s'agit pas de pithiatisme chez une femme jeune, très scrupuleuse et très dévouée à ses maîtres. On décide de compléter cette enquête par un bilan soigneux des diverses fonctions organiques.

Une ponction lombaire est effectuée par le Chef de Service, liquide clair, de tension normale (30) avec Queckenstedt positif (50).

On pratique une prise de sang en vue du dosage de l'urée sanguine et d'une réaction de B. W.

Evolution :

Dans l'après-midi du 16, agitation extrême avec bouffées délirantes. Le sujet veut à toute force se lever pour s'en aller. Cependant, la nuit est calme (la malade n'a pris qu'un peu de lait sucré au repas du soir).

Le lendemain (17 octobre), tombe à nouveau et progressivement de 9 h. à 11 h. dans l'inconscience.

L'examen pratiqué à 11 h. donne les renseignements suivants : malade inconsciente et dans un état qui fait présager à brève échéance l'imminence du coma. Les pupilles sont largement dilatées en mydriase avec disparition du réflexe photomoteur. De plus, on note une déviation du regard vers la droite, avec parfois déviation conjuguée de la tête ; mais cette déviation du regard n'est pas permanente car par moments le regard « plafonne ». Le visage est vultueux et recouvert de sueurs, la respiration stertoreuse, soulevant quelques bulles d'écume au niveau des commissures labiales. Enfin, il existe quelques crises convulsives passagères avec raideur prolongée au niveau des membres inférieurs. La sensibilité paraît très émoussée. Les réflexes tendineux sont très vifs (avec clonus du pied).

Le traitement institué : huile camphrée, toni-cardiaques, etc... se montre peu efficace.

Au cours de la contre-visite du soir, effectuée par le Professeur Bounhoure, celui-ci procède à un examen complet.

La malade est alors en plein Coma, absolument insensible. Les mêmes signes, notés plus haut, sont relevés, mais les crises de convulsions toniques sont plus accusées, précédées d'une ébauche clonique. Les soubresauts toniques et la rigidité consécutive sont fréquents. Les membres inférieurs sont contracturés en extension. De plus, on note :

1° Que chaque crise s'accompagne d'un net ralentissement du pouls durant une minute et demi environ, avec retour au rythme normal à la fin de la crise.

Entre les crises, quelques mouvements spontanés se produisent, parfaitement accomplis (flexion de la cuisse sur le bassin ou de la jambe sur la cuisse).

2° L'existence sur un fond de rigidité permanente de courtes périodes de flaccidité ainsi que la présence d'un signe important : *le Trismus, très serré et permanent,* invincible.

Enfin le réflexe cutané plantaire est en extension franche des deux côtés.

Les réflexes, cornéen et pupillaire, sont abolis.

En présence de ce *Coma profond* accompagné : de *Trismus permanent* et de *crises convulsives toniques*, avec rigidité et hypertonie musculaire (disparaissant par instant), de sueurs pròfuses, de congestion de la face, après avoir éliminé pithiatisme, intoxication par la Strychnine, coma diabétique et coma par thérapeutique insulinienne, on évoque l'hypothèse d'un *Coma hypoglycémique spontané*. Dans ces conditions, des urines sont prélevées par sondage et examinées immédiatement. Elles ne contiennent pas de sucre, mais une petite quantité d'albumine seulement. Une prise de sang est effectuée en vue d'un dosage immédiat de la glycémie. Par un hasard heureux, quelques instants après, communication est donnée des diverses analyses par le laboratoire de la pharmacie des hôpitaux. Ces derniers, concernent les prélèvements effectués la veille et le dosage du sucre sanguin demandé extemporanément :

Sang : urée sanguine, 0,40 p. 1.000

B. W. : négatif

L. C. R. { cellules : 0,6 ; albumine : 0,45 ; B. W. : négatif ; Benjoin : négatif

Urines : albumine = 0,10 p. 1.000

Présence d'acétone.

Taux de la glycémie : 0,56 p. 1.000

Il s'agit à n'en pas douter d'un *Coma hypoglycémique spontané.*

Une injection de sérum glucosé hypertonique est *prescrite d'urgence.* A peine l'interne de service a-t-il injecté quelques centimètres cubes de sérum hypertonique (40 à 20 %) dans la veine, que la malade revient immédiatement à elle et que le *Coma se dissipe.* Les contractures s'atténuent, le *Trismus* disparaît. Il s'agit là d'une cure véritablement spectaculaire !

Dans la nuit, le traitement est poursuivi, à l'aide de 200 cc. de sérum glucosé isotonique sous-cutané et 250 cc. de sérum physiologique *Adrénaline.*

Le lendemain (18 octobre), à 9 h. du matin, la malade sombre à nouveau dans l'inconscience ; on injecte immé-

diatement 20 cc. de sérum glucosé hypertonique à 200 pour mille par voie intraveineuse qui suffisent pour dissiper cet état. A ce moment-là, l'examen des urines donne :

Albumine : traces,
Pas d'acétone.

Les jours suivants, un traitement est institué comportant :

1) Pénicilline : 340.000 UO (fièvre),

2) Régime : sucre,
et forte ration d'hydrates de carbone,
bicarbonate per os (8 à 10 gr.), et

3) Lavements bicarbonatés (1 par jour).

L'évolution est favorable. Les crises de somnolence et d'inconscience ne se reproduisent plus.

Le comportement de l'équilibre glycémique est quotidiennement surveillé.

Le 20-10 : *glycémie à jeun :* 0,80 p. 1.000
Urée sanguine : 0,30
Urines : pas d'acétone.

Le taux de la glycémie une heure et demie après l'injection de 20 cc. de sérum glucosé hypertonique (20 pour 1.000) atteint :

0,95 p. 1.000 (T. : 37° et 37° 8)

Le 21-10 : glycémie à jeun : 0,85
après sérum glucosé : 1,35

Le 23-10 : à jeun : 0,83
après sérum glucosé H (20 %) 20 cc. = 1,15

Enfin, entre le 24 octobre et le 14 novembre, le taux de la glycémie à jeun oscille entre 0,75 et 0,85, lorsqu'il n'atteint que 0,75 la malade accuse de l'asthénie et une tendance à la somnolence.

L'épreuve de l'hyperglycémie provoquée (post prandiale) est pratiquée selon la technique de Rouzaud et Soula et donne les résultats suivants :

glycémie à jeun : 0,75

Repas : 90 gr. de viande grillée,
60 gr. de purée de pommes de terre,
1 tasse de café sucré,
1 poire.

glycémie
- 1/2 h. après 1,25
- 1 h. — 1,35
- 1 h. 1/2 — 1,50
- 2 h. — 1,05

Les examens viscéraux complémentaires demeurent négatifs. (Pas de compression colique, ni de formation de l'image gastrique et du cadre duodénal). La malade quitte le service quelques semaines plus tard, on a une glycémie à jeun stabilisée à 0,85 p. 1.000.

Cette observation est intéressante par plusieurs points et l'on doit noter :

1° Le trismus intense ;

2° Les contractures qui sont davantage toniques que cloniques ;

3° Qu'il y a opposition entre ce syndrome pseudo-tétanique et la possibilité à certains moments, même en pleine crise, de certains mouvements spontanés et d'une exécution parfaite.

4° Les pupilles qui sont dilatées.

5° L'allure pithiatique des accidents inauguraux.

6° Le double Babinski dès le premier jour.

7° La résurrection spectaculaire.

8° La courbe d'hypoglycémie provoquée qui n'est pas classique (absence d'effet Staub).

III. — ETUDE CLINIQUE

Les troubles dûs à la carence sucrée sont plus nombreux et plus bruyants que les manifestations du diabète. L'intensité des symptômes ne suit que d'assez loin les variations du taux de la glycémie. Il n'y a pas de parallélisme rigoureux. L'hypoglycémie spontanée se présente sous forme de crises qui surviennent, quelques fois, en pleine nuit, souvent le matin au réveil, pendant la journée, une ou deux heures avant les repas. Dans les cas d'hypoglycémie spontanée des gastrectomisés, le déclenchement des crises se fait après les repas, souvent très tôt, quelques minutes après les repas.

Tous ces troubles sont essentiellement intermittents.

Nous étudierons, successivement, diverses formes : légères, moyennes et graves.

A) Formes légères.

B) Formes moyennes.

C) Formes graves.

D) Formes chroniques.

a) Formes légères

Ce sont les plus fréquentes. Elles n'ont pas une individualité clinique bien nette. Le symptôme essentiel est la « Faim impérieuse », plus intense que la faim douloureuse des ulcères. Il y a, parfois, association d'une douleur épigastrique (Hunger disease des Américains). On peut y trouver des signes accessoires : *Asthénie intense,* le sujet doit arrêter son travail et s'asseoir. Parfois même des tendances syncopales l'obligent à s'allonger. En même temps, il existe une intense asthénie psychique, l'association des idées devient difficile, la parole embarrassée. Cette asthénie physique et psychique s'installe en très peu de temps. *Le malade est pâle,* sa tête est lourde, le front moite, puis, à la pâleur succède une érythrose faciale. Les pupilles sont en myosis. Les sueurs sont très fréquentes avec sensation de chaleur à la face et refroidissement des extrémités.

Les troubles sensoriels, plus ou moins marqués, portent sur la vue (vue trouble, papillotements, diplopie), sur l'ouïe (hypoacousie, bourdonnements d'oreille) ou sur le sens de l'équilibration (vertiges, état ébrieux).

Il existe parfois de la salivation et du larmoiement. On a aussi noté de la diarrhée, des céphalées, des signes respiratoires, assez rares : Bradypnée (Ratherie et Sigwald), Hemoptysies (Engel), des crises asthmatiformes (Campanacci).

Les manifestations hémorragiques (hématémèses, hématuries, hémorragies oculaires ou méningées) ne sont pas rares.

Les signes cardio-vasculaires ont été observés : palpitations, hypotension, tachycardie sinusale.

L'électro cardiogramme montre un allongement de P. R., l'atténuation et même l'inversion de l'onde T, avec apparition d'une onde U (de l'hypoglycémie).

Tous ces troubles, diversement associés, offrent un caractère commun : ils sont calmés par l'absorption de sucre ou par la prise d'aliments.

Le pronostic de tels syndromes se révèle, en général benin, mais il y a possibilité d'aggravation de ces phénomènes et, de ce fait, évolution vers une forme moyenne ou sévère.

B) Formes moyennes

Elles succèdent à la forme précédente, mais, parfois, s'installent d'emblée. On peut décrire des accidents paroxystiques et des troubles moins intenses.

1° *Accidents paroxystiques :*

Ceux-ci sont très variables et peuvent, parfois, ouvrir l'ère de la maladie hypoglycémique : Judd et Allan rapportent l'observation d'une malade qui présenta, sans aucun prodromes, un brusque accès *d'Asthénie* s'accentuant jusqu'à la perte de connaissance. Whipple examina, un matin, une femme jusqu'alors bien portante qui se plaignait de vive *cephalée,* se mettait à vomir, était agitée de mouvements convulsifs et tombait dans une courte phase de coma. L'absorption de sucre fit cesser la crise. De pareils faits sont rares, le plus souvent, la crise paroxystique est une *crise convulsive.* Celle-ci peut être une crise typique d'épi-

lepsie généralisée, mais plus fréquentes sont les crises convulsives localisées, soit à un membre, soit à un groupe musculaire, soit à un muscle. Elles peuvent être remplacées par des *tremblements* prédominants aux extrémités, de simples fibrillations et surtout des contractures plus ou moins étendues (trismus, opisthotonos). Chez le même malade ont peut observer des accidents de grand et de petit mal. Ils sont, parfois, suivis de *paralysies* de type spasmodique en général (monoplégies brachiales ou crurales, paraplégies). Ces paralysies peuvent persister plus ou moins longtemps et regresser lentement.

Parfois, c'est un accident *psychopathique*, qui ouvre la scène : négativisme, impulsions motrices ambulatoires, crises délirantes ou confusionnelles (discours incohérents, accès de fureur, fugue, actes délictueux). Il y a de nombreuses observations dans la littérature médicale qui relatent cette agitation psycho-motrice. Wamsck et Gnagi observèrent une malade qui, selon la famille, contractait de fâcheuses habitudes d'intempérance. Le malade de Jirasek sortit en titubant d'un restaurant, sans avoir absorbé de l'alcool. Krauss relate un cas où le malade se mit à courir sans but. *La confusion mentale* apparaît comme particulièrement fréquente. Carr et Parker relatent un cas de confusion avec automastisme : Leur jeune malade conduisit une automobile dans les rues de la ville et n'en conserva aucun souvenir.

Il faut signaler la fréquence des troubles vasomoteurs : rougeur de la face avec sensation de chaleur ou bien alternance de rougeur et de pâleur, crampes des extrémités, hypersalivation et surtout sueurs profuses.

2° *Troubles mineurs :*

On observe de la paresse intellectuelle, des céphalées, des vertiges, des troubles sensitifs (engourdissement général, douleurs musculaires), des troubles du langage allant du bégaiement à l'anarthrie, des troubles oculaires (amaurose, myosis, diplopie), une tendance à l'hypotension. Deux signes d'une importance décisive viennent affirmer l'hypoglycémie : la faim impérieuse et l'asthénie. *La sensation de faim* surprend le malade brusquement et s'accompagne de baillements, de crampes d'estomac, de malaises épigastriques. C'est une sensation impérieuse, surtout pour les aliments sucrés. L'asthénie est profonde, elle peut apparaître sous forme de crises brutales.

Ces formes moyennes offrent surtout un aspect neuropathique.

C) Formes graves

Elle sont rares d'emblée. Dans les antécédents on retrouve généralement un état hypoglycémique, d'abord léger, qui s'est aggravé insensiblement ou par poussées. Tous les accidents déjà décrits peuvent s'observer.

Le malade de Bast, Schmidt et Scwringhause est hospitalisé pour des *crises convulsives,* survenant surtout lors d'une fatigue depuis deux ans environ. Chaque matin, le malade souffrait d'obnubilation jusqu'à son petit déjeûner. Peu après son entrée à l'hôpital, le malade présenta une crise : avec contracture musculaire généralisée, rigidité des membres en extension, paralysie faciale droite, réflexes normaux, mais signe de Babinski bi-latéral, perte de conscience complète.

Des aliments furent introduits par une sonde nasale. Le malade reprit un peu sa lucidité mais resta très confus. Vers le neuvième jour, regression de tous ses signes, il raconta alors que, chacune de ses crises, était précédée de diplopie, scotomes, tremblements, sueurs nocturnes. La glycémie était à 0,27. L'intervention amena la découverte d'une tumeur langerhansienne encapsulée dont l'ablation améliora la malade. Cette observation réalise celle d'un cas sévère. Celui-ci se caractérise par des *crises nerveuses* avec *perte de connaissance,* associées à des *contractures,* des *paralysies,* des *convulsions épileptiformes* ou à du *délire violent.* Les *douleurs abdominales* sont assez fréquentes. La répétition de ces crises est très variable : Il existe souvent des prodromes : auras sensitives ou sensorielles, faim impérieuse, asthénie.

Le coma hypoglycémique spontané, assez rarement observé, débute tantôt brutalement, tantôt succède à une crise convulsive. Il peut être, plus ou moins, profond. Certains malades sont seulement somnolents (mouvements convulsifs et réflexes de défense mais impossibilité d'exécuter un ordre). Chez la plupart, au contraire, ce tableau est celui du coma complet avec abolition totale de la conscience, de la sensibilité, de la motricité. Le visage, pâle ou congestif, apparaît souvent couvert de sueur.

La respiration, souvent bruyante ou stertoreuse, offre le rythme habituellement normal et régulier, mais on a aussi observé une respiration lente et profonde ou, au contraire, une respiration rapide et superficielle, se rapprochant du Cheynes Stokes. On n'a jamais signalé de Dysp-

née de Kusmaull. L'examen du système nerveux ne montre parfois aucune modification, dans d'autres cas l'on trouve des contractures, des réflexes exagérés, un clonus, un signe de Babinski bi-latéral.

L'évolution dépend de la promptitude du traitement, mais parfois la mort survient, malgré l'injection sucrée (Cairms et Tanner. Brit. Med., 7 janvier 1933).

D) Formes chroniques

Elles évoluent, parfois, associées à une *obésité* développée chez un sujet atteint, en réalité d'hyperinsulinisme spontané (Sendrail Hyperinsulinie 1947).

IV. — ETUDE GENERALE

I. — Historique

Claude Bernard constata, le premier, une baisse de la glycémie, au cours d'une intervention expérimentale sur la moelle épinière.

Mehring, en 1886, produisit un coma semblable à celui de l'hypoglycémie.

La notion d'hypoglycémie pancréatique est relativement récente. Ce fut Seale Haris, en 1924, qui rattacha certains cas d'hypoglycémie spontanée à l'hyperfonctionnement langerhansien. Il s'agissait, pour lui, d'un trouble purement fonctionnel.

En 1927, Wilder, Allan, Power, Robertson et Mayo décrivirent un cas de carcinome pancréatique, occasionnant des crises hypoglycémiques sévères. Au cours de la même année, Sendrail et Planques publièrent une observation d'hypoglycémie spontanée.

Finney, en 1928, resequa une partie de pancréas qui fut trouvé normal à l'examen histologique, dans le but de réduire la quantité de tissus insulino-secréteur. Cette tentative fut suivie d'amélioration.

Ce fût la première pancréatectomie « de réduction ».

Labbé, dans le « Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris » (mars 1928), exposa le diagnostice du Coma hypoglycémique. En 1929, Graham pratiqua l'enucleation d'un adénome pancréatique, chez un malade atteint de crises hypoglycémiques très graves se terminant par le coma. Cette opération amena une guérison définitive.

Sigwald, en 1932, dans sa thèse, fit une description très complète de l'hypoglycémie spontanée.

La Barre, Labbé et Boulin exposèrent cette affection au Congrès de Médecine de Québec (1934).

En France, Hamant, fit la première adenomectomie (1941). Dans la même année, Leriche publia deux observations caractéristiques. Mallet (Guy), Maillet et R. Froment publièrent la première observation d'hypoglycémie spontanée, traitée par la pancréatectomie partielle. Ces mêmes auteurs éditèrent un volume sur le « Traitement chirurgical de l'hyperinsulinisme » (1944), avec de nombreuses observations.

En 1947, dans son livre « l'Hyperinsulinie », le Professeur Sendrail étudie, en détail, les divers problèmes posés par l'abaissement du taux de la glycémie. A l'heure actuelle, de nombreux travaux sont en cours, en France et à l'Etranger. Delay, Soulairac et Desclaux étudient le traitement de cette affection par l'Alloxane et la lactoflavine (Sté d'endocrinologie, mars 1948).

Langeron, Nolf, Michaux montrent les rapports qui peuvent exister entre l'hyperinsulinisme et l'infantilisme (Annales d'endocrinologie, Paris, 8, 6, 1947).

Dans le « Journal Médical Français » (avril 1948), Sendrail, Bazex, Lasserre, Cahuzac font un tableau très complet de l'Hyperinsulinie.

Ezes, au cours de la séance du 27 mai 1948, à la Société d'Endocrinologie, établit les rapports qui existent entre l'hypoglycémie des nouveaux-nés et la glycosurie de leur mère.

Levrat et Brette, dans la « Presse Médicale de Paris » (31 juillet 1948), citent un cas de cancer langerhansien du Pancréas avec hypoglycémie, douleurs musculaires et myosite dégénérative d'origine métabolique.

Debray, Fred, Pergola, M^me^ Benon et Devellidis posent le problème des accidents hypoglycémiques des gastrestomises (Semaine des Hôpitaux, 30-10-1948).

F. Cadenat, A. Monsaingeon et A. Rubensduval consacrent un article aux lésions histologiques de la pancréatite chronique hypoglycémiante (Semaine des Hôpitaux, décembre 1948).

A l'Etranger, Thorling, dans le « Nordisk Medecin », de Stockholm (30 janvier 1948), rapporte un cas d'insulome avec hypoglycémie spontanée.

Fabrykant et Pacella, dans « Archives of Internat Medecine Chicago », étudient l'association d'hypoglycémie spontanée, d'hypocalcémie et de dissonction électrocérébrale (février 1948). Alwald et Wulff font une résection subtotale du Pancréas normal pour l'hypoglycémie spontanée (Acta chirurgica Scandinavica, Stockholm, 5 avril 1948).

II. — Etude biologique

A. — *Modifications humorales :*

La glycémie, à jeun est en moyenne à un taux variant entre 8,80 et 1 gr. 10 de glucose par litre de sang. Ce taux subit des variations rythmées par l'horaire des repas. Il y a une hyperglycémie post-alimentaire une heure après le repas et une hypoglycémie réactionnelle post-hyperglycémique. C'est l'effet Staub Traugott : « Chez le sujet normal, l'absorption de sucre est suivie d'hypoglycémie tardive. Darnaud, en s'appuyant sur les travaux d'Himsworth, a pu vérifier l'hypothèse qu'il émettait en 1938, avec Baisset et affirmer que l'hyperglycémie consécutive à l'injection de sucre augmente l'activité de l'insuline. C'est ainsi que le régime riche en glucide préconisé par Porges et Adelsberg, chez les diabétiques vise à accroitre l'effet hypoglycémiant de l'insuline. Au contraire, Weeks a démontré que le régime hypohydrocarboné et hyperlipidique augmente le taux de la glycémie ». (Ducru (Th.), Toulouse 1946).

Il y a un défaut de concordance entre les valeurs numériques de la glycémie et le degré de gravité des accidents.

La glycémie artérielle est égale à la glycémie veineuse. Dans les hyperinsulinies spontanées chroniques, la glycorachie est basse également. Malgré qu'il n'y ait point de parallélisme étroit, entre le taux de sucre sanguin et l'intensité des accidents, on peut classer les hypoglycémies d'après l'abaissement du taux normal de la glycémie :

1° Forme légère : glycémie à jeun = 0,60 à 0,75
2° Forme moyenne : — — = 0,50 à 0,60
3° Forme sévère : — — < 0,50

A côté de cet abaissement du taux de la glycémie l'hypoglycémie comporte des variations humorales importantes. *Le phosphore inorganique* du sang diminue proportionnellement. *Le Chlore plasmatique* est augmenté et le *chlore globulaire* est diminué. *La Lactacidémie* est augmentée et *la Lipidémie* est diminuée. Labbé signale une *leucocytose* avec tendance à la neutrophilie. *La calcémie* est parfois diminuée.

Dans les urines il n'y a pas de glycosurie. Selon Chabanier, il y a des rapports entre l'équilibre acide base et l'hypoglycémie. La glycémie critique étant le taux de la glycémie au-dessous duquel survient un trouble du métabolisme qui se traduit par l'apparition de corps cétoniques dans les urines. Le syndrome hyperinsulinien comporte donc une réaction de type Alcalosique (Sendrail).

B. *Equilibre glycémique :*

L'équilibre glycémique est obtenu par le jeu de secrétions glandulaires multiples, présidées par le système nerveux. Quatre glandes : Foie, pancréas, capsules surrénales et hypophyse ont un rôle capital. Le *Foie* met en réserve les hydrates de carbone absorbés par l'intestin en les transformant en glycogène. Le *Pancréas* secrète trois Hormones : l'*Insuline*, la *Vagotonine* de Santenoise, la *Lipocaïc* de Dragstedt.

L'Insuline est le principal agent hypoglycémiant. « Baudolin et ses collaborateurs ont cherché par la méthode des injections intra-veineuses continues à préciser le seuil de l'hypoglycémie. Ils ont présumé

en effet que la secrétion d'Insuline étant réglée par les besoins organiques et les nécessités de la stabilisation glycémique devait subir un blocage graduel sous l'action de doses progressivement croissantes d'Insuline exogène » (Sendrail).

La Vagotonine de Santenoise (isolée en 1930), est une substance parasympathicotonique, cardio-modératrice, vaso-dépressive et intestinomotrice.

La Lipocaïc de Dragstedt (isolée en 1936, par Dragstedt, Van Prohaska et Harms, de Chicago). Sa carence détermine une infiltration graisseuse du Foie et de l'ensemble des tissus. C'est l'Hépatite tardive de Dragstedt. Au point de vue histologique le Pancréas comprend cinq types de cellules : Cellules A, B, C, D, F. Les Ilots de Langerhans sont au nombre de 800.000 environ et ont de 50 à 200 microns comme dimension. *Les cellules B sont les agents fondamentaux de l'Insulinogénèse,* elles constituent 60 % de l'équipement cellulaire de l'ilôt. Les cellules A produisent l'hormone lipocaïque.

L'activité fonctionnelle du Pancréas se base :

1° *Sur la multiplication excessive* (polynésie) ou *l'hypertrophie anormale* (Macronésie) *des ilots de Langerhans.*

Le rapport de Richarson et Young :

$$\frac{\text{Poids des ilots}}{\text{Poids des acini}} > 2$$

témoignerait d'une prédominance insulaire.

2° *Sur l'augmentation relative du taux des cellules B.*

3° *Sur les images histologiques de néo-formation d'ilots par métaplasie de la glande endocrine.*

La secrétion d'Insuline est provoquée par le système nerveux (centre sensible au niveau du noyau bulbaire du pneumogastrique). L'ablation de l'hypophyse (recherches expérimentales de Houssay) ou de son lobe antérieur chez l'animal bien nourri n'entraîne qu'une diminution peu importante de la glycémie à jeun mais provoque une sensibilité extrême aux facteurs habituels de l'hypoglycémie. Selon Young l'hypophyse a une action « anti-Insuline » ou glycotrophique. Les animaux hypophysoprives ont une sensibilité très grande a l'Insuline et les extraits antehypophysaires produisent une action anti-Insuline. Ils sont aussi actifs chez des animaux Pancréatosurrenoprives (Houssay).

Fisher, Russel, Bennet et Greely ont montré que l'hypophyse avait le pouvoir de réduire la consommation tissulaire des glucides et d'éviter la perte du glycogène musculaire (action glycostatique). L'action de l'anté-hypophyse s'exerce donc — directement sur la consommation en glucide des tissus et sur la glycogénèse du muscle — indirectement par l'intermédiaire de la surrénale sur la Néoglucogénèse et sur les réserves en glycogène du foie. Képinov et Lamotte démontrent que l'antéhypophyse intervient aussi dans la glycogénolyse hépatique déterminée par l'adrénaline. D'après Cori, l'hypophyse inhibe l'hexokinase (Facteur tissulaire essentiel du métabolisme hydrocarboné).

Le système qui s'oppose à l'hypoglycémie est joué par les capsules surrénales. L'adrénaline contrecarre l'hyperinsulinie. Le cortex surrénal possède, en outre, grâce aux Corticosteroïdes, le pouvoir de la néoglycogénèse (transformation des protides ou des lipides en glucose). Les ex-

traits ont un effet hyperglycémiant, accompagné d'une augmentation de l'excrétion azotée urinaire, donc liée à un accroissement de la néoglucogénèse hépatique. Physiologie antéhypophysaire. Contamin, « *Semaine des Hôpitaux* »).

La thyroïde et les para-Thyroïdes ont un rôle accessoire dans l'équilibre glycémique.

C. *Interprétation Pathogénique :*

Selon Harris, l'hypoglycémie spontanée est dûe à de l'hyperinsulinisme.

Pour Banting, Best, Collip, Macleod, il y a parallélisme entre les accidents et le taux de la glycémie. Macléod et Joslin expliquent ces phénomènes par l'asphyxie des cellules nerveuses qui perdent ainsi la possibilité d'utiliser l'oxygène du sang. Selon Baudoin, Lewin et Azerad, les crises n'apparaissent pas toujours au point le plus bas de la courbe, mais parfois plus tard, lorsque la glycémie était en voie de réascension.

Damesheк, Meyerson et Stephenson démontrent qu'il y avait des modifications plus ou moins profondes de l'équilibre physiochimique des centres nerveux.

III. — Étude expérimentale

L'hypoglycémie est une véritable maladie expérimentale, aussi, grâce aux injections massives d'Insuline, on peut étudier les lésions produites par l'hyperinsulinisme. *Dans le cerveau*, on observe des *lésions de stase*, des *foyers hémorragiques*, de la *dégénérescence cellulaire*, de la *distension des gaines perivasculaires*, de la *neurophagie*, de l'*hyperplasie gliale*.

Quel est le mécanisme de ces troubles ?

Pour Marinesco, Moruzzi, Sager *et* Kreindler, Himwich, Frostig et Fazekas, il y a un ralentissement du rythme cortical lié à l'abaissement de la glycémie.

Selon Kugelmann, les troubles vaso-moteurs du début de la crise hypoglycémique sont dûs à l'adrenaline.

Gorgalva et Bowen montrèrent qu'il existait un œdème cérébro méningé.

Il y a une atteinte du système neuro-musculaire périphérique. On peut observer deux phénomènes opposés : a) l'excitation qui produit les crampes et le trismus ; b) l'Inhibition qui occasionne l'asthénie et l'aréflexie.

Les crises convulsives, la paresie et le signe de Babinski démontrent le retentissement sur le nevraxe. Cette action sur le cortex est expliquée de diverses manières :

Pour Sigwald, la tension osmotique du plasma serait abaissée par l'hypoglycémie : le chlore ou l'urée seraient attirés des tissus pour rétablir l'équilibre, mais Vannet, en 1939, a constaté une augmentation de la chloropexie cérébrale chez des chats sacrifiés en hypoglycémie.

Gelhorm démontra qu'il y avait un rapport entre la glycopénie et l'anoxie. A l'appui de cette théorie les dosages de Banga, Ochoa et Peters ont montré que la diminution du métabolisme de l'oxygène au niveau du tissu cérébral est proportionnel à la diminution de la glycémie. La cellule nerveuse ne peut plus utiliser l'oxygène du sang si on lui supprime le glucose.

A côté de l'hyperinsulinisme, provoqué par des injections massives d'Insuline, on peut étudier l'hypoglycémie produite par des méthodes directes (physiques ou chirurgicales). Les rayons X provoquent l'hypoglycémie chez l'animal. Les expériences d'anastomoses pancréatico-jugulaire de Zung et La Barre montrèrent que le pneumogastrique droit et le nerf insulino-secréteur.

La résection du sympathique pancréatique (Sendrail), produit après des pertubations variables, pendant quatre semaines, des modifications durables. Tout d'abord, une hypoglycémie modérée et permanente, ensuite une exagération de la tolérance au glucose avec élévation de l'onde réactionnelle d'hypoglycémie et une hypersensibilité à l'Insuline. Le Pancréas peut être excité par voie humorale, par l'incrétine et par l'excès du sucre sanguin. D'après Junz et La Barre, le passage du chyme acide dans le duodénum provoque une hypoglycémie précoce (premières minutes) par libération d'une substance voisine de la secrétine l'*Incrétine*, qui stimule, par voie humorale, les Ilots de Langerhans.

IV. — Exploration

L'étude de la glycémie et de ses modifications sur l'influence de l'Insuline et du glucose est très importante à étudier chez des sujets atteints d'Hypoglycémie. On réalise, grâce à ces épreuves, une véritable exploration du Pancréas Insulaire. Nous allons étudier les épreuves de tolérance à l'Insuline et au glucose.

I) *Epreuves de tolérance à l'Insuline :*

Chez le sujet normal l'injection intra musculaire d'une demie unité d'Insuline par kgr de poids corporel, détermine, d'après SENDRAIL, une chute glycémique de 0 gr. 24 en moyenne (minimum : 0 gr. 18 ; maximum : 0 gr. 33). La Phase de chute (phase d'assimilation) de NORGAARD est de 65 minutes en moyenne. La remontée de la courbe (phase de restauration), dure 84 minutes environ. La durée de l'épreuve est au minimum de 3 heures, les dosages étant effectués toutes les trente minutes.

Lorsqu'il y a hyperinsulinisme, on note des réactions d'hypersensibilité à l'Insuline. La Glycémie tombe à des chiffres très bas (0 gr. 30 par exemple) ; la flèche hypoglycémique est augmentée (0 gr. 60). L'abaissement normal étant de 0 gr. 24.

L'injection intra-veineuse de 12 unités d'insuline (NORGAARD et THAYSSEN) provoque un abaissement de la glycémie qui, selon LABBÉ, ESCALIER et UHRY est en moyenne de 0 gr. 48 (au minimum 0 gr. 25, au maximum 0 gr. 65). Pour BOULIN, abaissement normal de 40 % à 60 %. Le point le plus bas de la courbe se place 35 minutes en moyenne après l'injection. La glycémie revient à son point de départ au bout de 82 minutes en moyenne (écart maxima de 65 minutes à 135 minutes). Les prélèvements doivent être faits fréquemment : neuf toutes les 5 minutes, puis quatre toutes les 10 minutes, enfin cinq toutes les 15 minutes. Chez l'hyperinsulinien cette méthode provoque une baisse rapide de la glycémie. Le chiffre de celle-ci tombe très bas.

2) *Epreuves de tolérance au glucose :*

Labbé et Boulin, qui utilisent, pour le dosage de la glycémie, la microméthode de Bang, sur le sang capillaire, micro-méthode modifiée par Labbé et Nepveux constatèrent que l'ingestion de 50 gr. de glucose provoque, chez le sujet normal, tout d'abord une onde précoce d'hypoglycémie qui dure quelques minutes, puis une onde d'hyperglycémie (la glycémie passe de 0,80 à 1,15, chiffres normaux, à un niveau voisin de 1 gr. 50 au bout de trente minutes). Dans un délai de 180 minutes environ, après l'ingestion, survient une hypoglycémie dite réactionnelle avec une flèche hypoglycémique de 0 gr. 16 en moyenne.

Pour Evensen, qui utilise la micro-méthode de Hagedorn, les variations de la courbe glycémique sont plus accentuées. La glycémie, à jeun, qui est en moyenne à 0 gr. 90, passe par un maximum 30 minutes après l'ingestion de sucre, maximum oscillant entre 1 gr. 40 et 1 gr. 80 et pouvant même monter à 2 gr., sans qu'on puisse, selon cet auteur, considérer cela comme pathologique. La chute glycémique réactionnelle pourrait être également plus importante que ne l'indique M. Labbé, la glycémie ne descendant, toutefois jamais au-dessous de 0 gr. 65, chez le sujet normal. Au point de vue pathologique, on peut observer deux variétés différentes de courbes :

a) *Courbe d'hyperinsulinisme :*

Celle-ci est caractérisée par *une onde d'hypoglycémie primaire décelable, une onde d'hyperglycémie écrasée et brève, une onde d'hypoglycémie seconde dont le profil dessine une large excavation.* Mahoudeau (Sté Médicale des Hôpi-

taux de Paris, juin 1946), signale la possibilité d'épreuve au glucose négative dans des hyperinsulinies pancréatiques.

b) *Courbe d'insuffisance insulinienne chez les diabétiques :*

L'onde d'hyperglycémie est ample, durable, à faible pente descendante, sans onde d'hypoglycémie seconde. D'autres épreuves, moins importantes, peuvent être signalées :

Epreuve de Foster, de Staud Traugott, de Koreff et Rigler.

Toutes ces épreuves ont pour but d'apprécier le potentiel secrétoire du Pancréas insulaire.

V. — Diagnostic etiologique

L'Hypoglycémie spontanée est un syndrome complexe relevant de diverses Pathogénies. Le diagnostic étiologique devra établir, si l'on se trouve en présence d'une hypoglycémie spontanée d'origine *pancréatique* ou *extra-pancréatique.*

A) Hypoglycemies pancreatiques :

Ces hypoglycémies peuvent s'accompagner ou non de lésions macroscopiques du pancréas. On distinguera deux formes :

a) *Forme organique ;*
b) *Forme fonctionnelle.*

a) Forme organique :

Différentes lésions sont à l'origine de ces hypoglycémies.

I. — *Adenomes Langerhansiens :*

En 1938, Whipple rapporte 56 cas constatés de tumeurs pancréatiques.

En 1944, Mallet (Guy) cite 67 cas constatés de tumeurs pancréatiques. Sur ces 67 ans, 17 tumeurs malignes carcinomes et adenocarcinomes.

L'adenome Langerhansien est une tumeur de petit volume, variant de la grosseur d'un pois à celle d'une noix. Elle pèse de 1 à 5 grammes. De forme arrondie ou ovoïde, mais régulière, cette tumeur se trouve dans 4 5 des cas dans le corps ou dans la queue, Sa situation est variable : superficielle dans les cas heureux, car elle est alors bien accessible. Elle est de consistance plus ferme que le tissu environnant et de couleur rougeâtre ou violacée, rarement bleuâtre. C'est une tumeur encapsulée. Le plus souvent unique, cependant on cite le cas d'adénomes doubles et multiples. Sa teneur en Insuline fut trouvée de 4 à 40 fois supérieure au tissu normal. Cependant, toutes les tumeurs du tissu Langerhansien ne sont pas forcément Insulinogènes. Whipple, en 1935, expose 31 cas de ces tumeurs Langerhansiennes sans hypoglycémie.

Au point de vue microscopique on peut distinguer des tumeurs certainement *bénignes* et des tumeurs *de malignité douteuse.*

Les premières ont une capsule fibreuse et le tissu tumoral est formé par un amas cellulaire lobulé et réparti sans ordre. Les cellules tumorales sont cuboïdes ou pyramidales, parfois analogues aux cellules Langerhansiennes (Charpente conjonctivale très développée). Le dispositif vasculaire est très riche ; on relève la présence de nombreuses fibres nerveuses. Le tissu entou-

rant la tumeur paraît normal. L'adénome apparaît comme une tumeur de structure typiquement endocrine et dont les éléments cellulaires montrent tous les caractères d'une intense activité glandulaire.

Les secondes présentent divers degrés entre l'adénome bénin et le carcinome. Près du tiers des adénomes peuvent être suspects de malignité.

On observe les adénomes, surtout vers 40 ans ; on a noté la fréquence des accès convulsifs, du coma. La confusion mentale, la perte de conscience, l'obnubilation, les bizarreries du caractère et de l'attitude existent dans toutes les observations sauf un cas où le malade fit un coma comme premier épisode.

II. — *Carcinomes Langerhansiens*

Ceux-ci n'ont pas de caractères cliniques propres, mais certains signes greffés sur un syndrome de l'hypoglycémie, doivent faire envisager sa possibilité. *Les signes glycogéniques sont intenses, coma fréquent, glycémie très basse* et indifférente à l'action de l'adrénaline et de la pituitrine. La quantité de sucre nécessaire augmente. L'*anorexie*, l'*amaigrissement* et la *pâleur* sont importants. On doit noter la fréquence des douleurs abdominales. Dans les cas avancés, la tumeur est palpable. Levrat et Brette (Presse Médicale, Paris, 31 juillet 1948), citent un cas de cancer Langerhansien avec hypoglycémie, douleurs musculaires et myosite dégénérative, d'origine métabolique. En conclusion les carcinomes langerhansiens semblent présenter, pendant un certain temps, un caractère de malignité atténuée. Les principaux caractères sont : la len-

teur de l'évolution, la rareté des métastases, pas de récidive après exérèse.

III. — *Hyperplasies insulaires sans tumeurs* (Sendrail)

On a observé des hyperplasies du tissu insulaire sans tumeur avec hypoglycémie.

Canonne (Thèse Lille 1948), cite une observation d'hypoglycémie par polynésie langerhansienne, guérie par une pancréatectomie de réduction. Elle se traduit cliniquement par un *amaigrissement considérable* de l'*hypotension* et une *cachexie croissante.*

IV. — *Pancréatites Hypoglycémiques*

Celles-ci peuvent être aigües ou chroniques.

a) *Aigües :*

Au stade de début, les phénomènes inflammatoires ou congestifs peuvent augmenter la secrétion d'insuline, mais ce phénomène peut être considéré comme très rare.

Il peut y avoir hypoglycémie au cours d'un syndrome infectieux ou toxique. Le syndrome malin de la diphtérie, de la scarlatine, de la typhoïde, de la grippe peut donner une hypoglycémie, mais épiphénomène le plus souvent transitoire (Sendrail. Pancréatite hypoglycémique, annales d'endocrinologie, février 1942).

D'après Loeper et Lesobre, la tuberculose donnerait une hypoglycémie dans 70 % des cas dans les formes graves, et dans 40 % des cas dans les formes bénignes.

Troisier et Casaubon citent un cas de traumatisme avec hypoglycémie.

Les trypanosomiasmes sont, à l'origine, de certaines hypoglycémies.

Les intoxications par le plomb, l'alcool, l'éther, la fougère mâle, les champignons peuvent donner des pancréatites toxiques hypoglycémiques. La syphilis (acquise ou héréditaire), d'après le rapport de Brocq et Miginiac 1939, est susceptible de créer une chute de glucose sanguin.

b) *Chroniques :*

Les hypoglycémies permanentes, au cours de pancréatite chronique, sont rares ; Mallet (Guy) et Maillet en citent treize cas.

Pathogénie :

Les troubles de la glyco-régulation dans les pancréatites chroniques sont dûs à une sténose canaliculaire ou à une périviscérite (Sendrail).

Mansfeld a montré que la sténose des canaux pancréatiques entraîne généralement une réaction hyperplasique du tissu de langerhans, par une sorte de balancement entre éléments endo et exocrine.

Dans les pancréatites aigües la congestion donne une augmentation des sécrétions.

Clinique :

Il n'y a pas d'individualité clinique et toutes les nuances de l'hypoglycémie spontanée sont observées.

L'observation de Gudd, Mac Caughan et Brown rapporte un cas de pancréatite chronique avec hypoglycémie se traduisant par de grandes crises convulsives et par un épisode comateux avec glycémie à 0,20. La malade de Schur et Schurer

présentait des troubles discrets de petit mal et une glycémie à jeun normale. Seule l'étude des courbes d'hypoglycémie provoquée, décélèrent la baisse latente de la glycémie. Dans quelques cas on note des signes discrets de l'inflammation pancréatique : crises douloureuses de l'hypochondre gauche (Schur, Schurer et Le Riche), tuméfaction transitoire à ce niveau, douleurs à type solaire, ictere dans l'observation de Mallet (Guy).

b Hypoglycémies fonctionnelles :

Dans les hypoglycémies fonctionnelles, le Pancréas paraît sain, mais les ilots de Langerhans ont une sécrétion supérieure à la normale. Dans d'autres cas, il y a une sensibilité extrême de l'organisme aux actions hypoglycémiantes.

Brocq, Poilleux et Feyel (Académie de chirurgie 1948), rapportent deux cas d'hypoglycémie, dont l'exploration du Pancréas après l'opération est restée négative. Pourtant, l'examen histologique a révélé l'existence d'un grand nombre d'ilots de Langerhans jeunes et de cellules B que l'on considère comme sécrétrices d'Insuline. Les auteurs soulèvent la question de l'intervention d'autres glandes endocrines à l'origine de ces hypoglycémies fonctionnelles.

Alwall et Wulff (Acta Chirurgica Scandinavica, avril 1948) étudient l'observation d'un malade dont les 3/4 du pancréas furent retirés et dont l'histologie se montre entièrement normale.

Brocq, Garcin, Godlewski et Feyel (*Académie de chirurgie*, novembre 1948), ont constaté une amélioration de quatorze mois après l'ablation d'un adénome du Pancréas, puis le syndrome d'hypoglycémie réapparut. Gueullette réinter-

vint alors et enlève deux noyaux pancréatiques malgré cela, le tableau s'aggrava encore et Brocq décida de pratiquer une pancréatectomie. Il put la réaliser après une préparation minutieuse, mais le malade ne fit pas les frais de l'opération et mourut quelques jours après. L'examen histologique de la pièce opératoire n'a pas permis de trouver au sein de cette adénome pancréatique des éléments traduisant la malignité. Ils pensèrent alors que l'origine de ces troubles était fonctionnelle.

Ces hypoglycémies fonctionnelles peuvent être d'origine *physiologique, métabolique, vitaminique, rénale, nerveuse* ou *traumatique.*

I. — *Physiologiques*

On peut observer une *hypoglycémie chez un enfant né d'une mère glycosurique.* (Ezes, *Société d'Endocrinologie,* mai 1948). Stenstron a observé une *hypoglycémie due à la lactation.* Celle-ci a disparu après le sevrage.

Certains noirs, en A. E. F. ont une glycémie basse, sans troubles apparents.

G. Laroche rapporte que durant les années de restrictions alimentaires, des cas d'hypoglycémies ont été observés qui relèvent d'une sous-alimentation durable et importante. (Ce sont les hypoglycémies de carence.)

Lhermitte et Sigwald (*Académie de Médecine,* juillet 1942), Gounelle, Marche, Digo et Bachet (*Académie de Médecine,* août 1942), Abrami et Marche (*Semaine des Hôpitaux,* mai 1943), en ont rapporté quelques observations. Le pronostic en est très grave car cet état est en général irréversible. A l'autopsie, on constate des lésions très importantes, dues à la dénutrition : petitesse du

foie et du cœur, fonte musculaire, absence de graisse, atrophie des glandes endocrines.

Lhermitte et Sigwald ont signalé des lésions hypophyso-tubériennes. Ces troubles n'apparaissent qu'à un stade ultime de la sous-alimentation. Delore, à Lyon, a effectué des dosages chez des sujets atteints de carence alimentaire et ceux-ci n'ont montré que des taux sensiblement normaux de glycémie ou bien légèrement abaissés (0,68 à 1 gramme) sans parallélisme avec l'anasarque. Les accidents ne peuvent apparaître que chez des sujets ayant atteint la phase ultime où le mécanisme glyco-régulateur se dérègle. Le Professeur Sendrail, dans son livre sur l'hyperinsulinie, cite la possibilité d'hypoglycémie chez des sujets soumis au régime hypersucré ainsi que des hyperinsulinies de fatigue. Chez des coureurs de marathon, Levin, Gordon et Derruck ont fait la preuve d'une hypoglycémie déclenchée par des efforts violents et prolongés, Le Professeur Sendrail a montré que la fatigue exagérait la chute de la glycémie après injection d'insuline de façon constante.

II. — *Métaboliques*

Certaines hypoglycémies sont liées à un trouble métabolique. Le *syndrome acétonémique* de l'enfance est souvent associé à une hypoglycémie. Fabrykant et Pacella (*Archives de l'Internat de Médecine de Chicago*, février 1948), rapportent une observation sur l'association d'hypoglycémie spontanée, d'hypocalcémie et de disfonction électro-cérébrale. Dans d'autres cas, l'abaissement du taux sucre sanguin est en relation avec un trouble du métabolisme du chlore ou des lipides.

III. — *Vitaminiques*

L'hypervitaminose B I peut donner une hyperinsulinie nerveuse (hyperinsulinie - Sendrail).

Magyar et Resofski (*Acta Medica Scandinavica*, 1948) mettent bien en évidence l'influence de la vitamine B I sur l'utilisation par les tissus des hydrates de carbone.

IV. — *Rénales* (Lœper)

La teneur en insuline du sang peut être élevée par suite de l'imperméabilité des reins sans que la sécrétion insulaire soit augmentée. L'épreuve de tolérance en insuline donne une courbe d'hypoglycémie ample et très prolongée.

V. — *Nerveuses*

Sur le plan expérimental, on sait, depuis les expériences d'anastomoses de Zung et de La Barre, que le pneumogastrique droit est le nerf insulino-secréteur, et que la résection du symphatique pancréatique amène une hypoglycémie permanente, avec sensibilité à l'Insuline. Sur le plan clinique, la simple vagotonie est réputée pour entraîner à elle seule des manifestations hpoclycémiques (Nielsen, Vagotonie et réactions hypoglycémiques, 1926 ; Labbé et R. Boulin).

L'hypoglycémie a été signalée chez des mélancoliques, des asthéniques, des anxieux, des épileptiques et, enfin, chez des intoxiqués par la morphine en cure de désintoxication.

VI. — *Traumatiques*

Le choc obstétrical, les états d'allergie alimentaires peuvent provoquer une hypoglycémie.

VII. — *Hyperinsulinie des diabétiques*

On peut observer des phases d'hypoglycémie chez les diabétiques. L'hyperglycémie est, à elle seule, un facteur d'hypoglycémie (Falta). L'expérience de circulation croisée par une anastomose pancréatico-jugulaire (Zung et La Barre) est très démonstrative : l'injection de 12 à 15 grammes de glucose, chez les chien donneur, déclenche chez le chien receveur, une forte hypoglycémie. L'hyperglycémie déclenche l'hypoglycémie en entraînant une décharge d'insuline. Le mécanisme de cette Insulino secrétion est double :

1° Tantôt le pancréas réagissant directement, par lui-même, aux modifications du sucre sanguin (expérience du pancréas au cou, de R. Gayetj ;

2° Tantôt indirectement par voie veineuse, les centres diencéphaliques sensibles à l'élévation de la glycémie, commandent par voie vagale l'insulino-sécrétion (Zung *et* La Barre : technique de la tête perfusée).

VIII. — *Hypoglycémie post-opératoire chez les gastrectomisés*

« Semaine des Hôpitaux », octobre 1948, 14 observations.

Ces troubles du métabolisme des glucides chez les opérés de l'estomac n'ont été signalés que récemment, dans notre pays. La première publication française date de 1947, au Congrès de Vals.

Ces faits ont été l'objet de nombreux travaux étrangers. Beckermann (*Deusch Med. Woch,* 1933), le premier signale dix hypoglycémies sur

trente opérés de l'estomac. Depuis cette période, cette question fut bien étudiée. En Amérique, en 1946, Guster, Waugh et Butt (*Annals of Surgery*) décrivent, sous le nom « Dumping syndrom », un exemple de troubles qui, cliniquement, se rapprochent beaucoup de l'hypoglycémie.

Plus récemment, Gilbert et Dunlop (*Br. Med. J.*, 1947), signalent dix-sept cas d'hpoglycémie post-prandiale sur quarante-cinq gastrectomisés pour l'ulcère. Dans ces sequelles des gastrectomisés, ce syndrome représente un des éléments le plus nettement individualisé. Au point de vue laboratoire, il y a élévation anormale de la flèche hyperglycémique après l'épreuve de Marcel Labbé.

L'interprétation de ces faits est délicate.

Le déclenchement des crises sur un terrain prédisposé serait provoqué tantôt par la fatigue hypoglycémiante, tantôt par un repas particulièrement hyperglycémiant et, de fait, sollicitant le pancréas, tantôt encore par ces deux causes associées.

La thérapeutique de ces troubles comporte de petits repas répétés, un régime riche en graisse et, comme médicament, de la belladone, de l'éphédrine et des extraits hépatiques.

B) Hypoglycémies extra-Pancréatiques :

Celles-ci n'ont pas d'individualité clinique bien marquée. Le plus souvent, elles ne constituent qu'un simple élément tout à fait fruste et secondaire. On peut les diviser en deux groupes : *Hypoglycémies endocriniennes et Hypoglycémies, par trouble des échanges en hydrates de carbone.*

I. — *Hypoglycémies endocriniennes :*

« Les Hypoglycémies, dites endocriniennes expriment en fait, pour la plupart, une rupture d'équilibre au bénéfice de l'insuline, sans hypersécrétion insulinienne » (Pr. Sendrail. Hyperinsulinie).

a) Thyroïdienne :

On a noté l'association de l'hypoglycémie avec le myxœdème. L'hypoglycémie serait produite par le défaut d'utilisation de l'insuline ;

b) Surrénalienne :

Expérimentalement la décapsulation bilatérale donne de fortes hypoglycémies. En clinique, l'hypoglycémie fait partie du syndrome humoral, de la maladie d'Addison.

Aguilé (trouble du métabolisme du sucre et ascaridiose. *Thèse Paris* 1942), met en cause la responsabilité des ascaris dans les troubles du métabolisme du sucre (hypoglycémie et acidose). Son hypothèse est étayée sur les faits suivants :

— Analogie entre les signes cliniques de l'ascaridiose et les signes classiques de l'hypoglycémie ;

— Existence d'hypoglycémie et d'hypoglycorachie chez les sujets atteints d'accidents graves d'ascaridiose ;

— Expérimentation sur des lapins, qui a permis d'obtenir, par injection d'extraits ascaridiens, des chutes glycémiques allant jusqu'à 70 % du taux initial. Les hypoglycémies prendraient naissance par suite de l'impossibilité de la néo-glycogénèse par *insuffisance surrénale.*

c) *Hypophysaire :*

Expérimentalement, il est démontré que le lobe antérieur donne naissance à l'hormone contrainsulaire de Lucke et à la Pancréatostimuline qui a une action inverse de la précédente. Lorsque les noyaux diencéphaliques sont lésés, il existe une phase transitoire d'hyperglycémie, tantôt suivie d'une hypoglycémie permanente (Ingram et Barris, 1936).

Au point de vue clinique, dans la maladie de Simmonds, l'hypoglycémie constitue un des symptômes essentiel du processus ; tandis que dans le Syndrome adiposo-génital, celle-ci est exceptionnelle.

Pour Himsworth, le diabète insipide relèverait d'une insensibilité à l'insuline. L'hypoglycémie hypophysaire découlerait d'une sensibilisation excessive de l'organisme, à l'insuline.

d) *Parathyroïdienne :*

On noterait une hypoglycémie spontanée, une sensibilisation à l'insuline dans l'hyperparathyroïdie.

e) *Splénique :*

Selon Marx, la splénectomie élève la glycémie et la spléno-contraction l'abaisserait.

f) *Génitale :*

L'hyperfolliculinémie s'accompagne d'une sensibilisation à l'insuline.

L'hormone mâle abaisse la glycémie.

g) *Salivaire :*

Le syndrome de Sjogren (1936), caractérisé par une tuméfaction parotidienne avec aptyalisme, s'accompagne parfois de réactions d'hypoglycémie.

II. — *Hypoglycémies par troubles des échanges en hydrate de carbone*

Le foie met en réserve les hydrates de carbone absorbés par l'intestin en le transformant en glycogène. Les hypoglycémies, d'origine hépatique, sont dues, soit à des lésions supprimant toute activité glandulaire — c'est-à-dire des complications terminales sans individualité clinique — soit à une inhibition passagère de la fonction glycogénique où d'un épuisement momentané des réserves sucrées.

Au cours des affections hépatiques, l'hypoglycémie est rare. Elle a été découverte au cours de l'Amylose, de l'hépatique phosphorique, dans l'atrophie jaune aiguë primitive (Rabinovitch), dans le cancer étendu du foie dans la glycogénose essentielle (Gierke, 1929).

V. — TRAITEMENT

A propos de celui-ci, il y a lieu de considérer son triple aspect :

Traitement curatif : Souvent appliqué d'urgence.
— préventif.
— étiologique.

I. — Curatif :

Le traitement curatif est commandé par la chute du taux du sucre sanguin qui est le fait capital.

Il consiste, avant tout, dans l'administration de sucre. Ce dernier peut être fourni par l'absorption orale de sucre en morceaux, soit par injection de sérum isotonique sous-cutané, soit par introduction dans l'estomac, à l'aide d'une sonde œsophagienne, soit par goutte à goutte rectal.

Le sérum hypertonique introduit dans l'organisme par la voie intra-veineuse (10 à 20 cc. d'une solution glucosée à 200 pour 1.000) mérite d'être considéré comme un médicament d'urgence.

Son action sera complétée par des injections d'Adrénaline strictement sous-cutanée (1/2 à un milligramme) et de corticostérone de synthèse.

De plus, deux agents d'action puissante sont actuellement à l'étude, la lactoflavine phosphatée et l'Alloxane.

Brunschwig, Allen, Owers et Thomton de Chicago 1944), citent un cas de carcinome traité par l'Alloxane.

Delay, Soulairac et Desclaux (*Sté d'endocrinologie,* mars 1948), rapportent un cas rebelle d'hypoglycémie permanente avec poussées paroxystiques traité par l'Alloxane. Ce malade est suivi depuis cinq ans. Une amélioration temporaire d'hypoglycémie fut obtenue à l'aide de la lactoflavine phosphatée. L'échec de cette thérapeutique fit entreprendre un traitement par l'Alloxane à doses très faibles et espacées, après lequel on constata une amélioration clinique et biologique importante. La lactoflavine agirait surtout sur le stockage du glycogène hépatique, par contre, l'Alloxane interviendrait favorablement, surtout par son action anti-insulinique.

II. — Préventif :

Selon les prescriptions de S. Harris et Shepardson, le régime doit être pauvre en Hydrates de carbone, modéré en substances protéïques et, par contre, riche en graisses : on doit donc conseiller 150 gr. de glucides par jour et prescrire en particulier les glucides à absorption rapide (sucre en nature, fruits, farine, pâtes).

Il faut recommander le repos, la belladone, le bromure, le gardénal, les médications désensibilisantes.

III. — Etiologique :

Le traitement peut varier suivant la cause.

A) Hypoglycémie Pancréatique

I. — Forme organique :

a) *Adénome langerhansien :*

Il est ici basé sur l'ablation de la tumeur. On vérifiera au cours de l'intervention s'il n'existe pas d'adénomes multiples. Ne modifie pas la gravité des troubles, ni le taux du sucre sanguin, anormalement abaissé.

Résultats opératoires : Mallet (Guy) et Maillet citent une série de quarante-deux guérisons complètes et définitives. Sur un ensemble de cinquante cas de tumeurs bénignes. Soit une proportion de 84 %. Les résultats sont immédiats. Les signes cliniques disparaissent. Le taux de la glycémie, après l'onde d'hyperglycémie post-opératoire, retombe peu à peu à la normale.

Quelquefois la glycémie demeure un peu basse sans que le sujet en soit incommodé. La discussion porte seulement sur l'étendue de la résection glandulaire. L'adénomectomie constitue une opération bénigne, bien supportée, tandis que la résection étendue lorsqu'il s'agit d'adénome, paraît une opération excessive et même illogique.

Critiques : Le risque de coexistence d'autres lésions endocriniennes à type d'adénome (Adénome chromophobe ou basophile de l'hypophyse, adénomes thyroïdiens ou surrénaux) doit être considérée. Mais ce sont des localisations au niveau des glandes antagonistes du pancréas. Seul, l'adénome de l'hypophyse est hypoglycémiant. On en retrouve trois observations dans la littérature médicale : Malamud et Grosh, 1938, Kysle en 1932, Fridman, mais cette pluralité est rare, en vérité, et l'on ne saurait en tenir compte.

b) *Carcinomes langerhansiens :*

Si la tumeur se présente comme un adénome, il faut en faire l'ablation ; l'examen anatomopathologique confirmera s'il y a lieu sa malignité. Si le cancer est évident il faut faire une exploratrice. S'il y a un soupçon de malignité dû au volume, à la consistance et à la diffusion, il convient de pratiquer une pancréatectomie partielle, en passant au large de la tumeur. Le carcinome semble, d'ailleurs, présenter, au moins pendant un certain temps, un caractère de malignité atténuée ; l'évolution lente, les métastases rares, l'absence de récidive, après exérése semblent le prouver.

c) *Pancréatite chronique :*

Dans une pancréatite accompagnée d'hypoglycémie, le trouble métabolique s'efface devant la lésion inflammatoire. Le traitement devra donc viser à supprimer cette lésion. Mallet (Guy) et Vachon (*Pancréatite chronique gauche.* Masson, 1943) ont précisé les directives opératoires. Selon la localisation des lésions, on pratiquera soit une pancréatectomie partielle, aussi large que possible, soit une intervention biliaire. La Splanchnicectomie paraît contre-indiquée. Si, après une intervention extrapancréatique persistent des phénomènes d'hypoglycémie, il faut alors intervenir à nouveau pour pratiquer une pancréatectomie partielle.

II. — Forme fonctionnelle :

Selon Broco (*Séance de l'Académie de Chirurgie, mars* 1949), la Pancréatectomie « de réduction » est le seul procédé qui ait permis de freiner ces hyperinsulinismes ; mais les résultats

sont variables. D'ailleurs, la Pancréatectomie de réduction n'est à tenter qu'après étude prolongée : essais du régime alimentaire, échec de l'alloxane et du traitement de la dystonie neuro-végétative. C'est Finney qui pratiqua le premier, telle opération, en décembre 1927. Selon Mallet (Guy) et Maillet, la résection agit, non seulement par réduction du parenchyme sécrétant, mais aussi par perturbation vasomotrice locale et par énervation glandulaire, enfin par ablation d'une épine irritative quelconque. Pour ces mêmes auteurs, la Pancréatectomie guérit radicalement 40 % des malades et en améliore considérablement 30 %.

B) Hypoglycémies extra-pancréatiques

La Splanchnicectomie (opération de Takats 1929), et l'anesthésie des Splanchniques (Selling 1929) donnent des résultats contradictoires.

L'énervation juxta-glandulaire des surrénales n'a qu'un effet temporaire. La dérivation biliaire (Leriche et Jung, 1939) est à l'étude, la ligature du canal de sténon demeure encore controversée.

L'énervation sympathique du pancréas (Sendrail et Cahuzac, 1936) n'offre encore aucune certitude.

VI. — CONCLUSIONS

Les accidents aigus et parfois dramatiques de l'*hypoglycémie spontanée,* qui s'extériorisent par de la somnolence, de l'hébétude, des convulsions, avec perte de la connaissance passagère qui peuvent aller jusqu'au *coma complet,* ne sont pas extrêmement rares.

Ils surviennent chez des sujets d'âge moyen, amaigris, souvent surmenés et parfois dénutris (carences), en particulier dans la période préprandiale.

De tous les accidents, le *coma hypoglycémique spontané* demeure le plus typique et aussi le plus grave puisque la mort peut survenir au cours de la perte de conscience.

Le diagnostic clinique de ce *coma « autogène »*, peut être facilement orienté vers celui d'hypoglycémie spontanée, par le dosage extemporané de la glycémie, qui demeure ici l'épreuve capitale et doit être complété tant par l'examen des urines (sucre - albumine - acétone) que par l'évaluation de la Réserve Alcaline.

Mais le syndrome reconnu, le problème étiopathogénique reste entier. Il demeure toujours ardu pour le Clinicien, le dogme de l'hyperinsulinie par lésions insulaires souffrant quelques exceptions.

En effet, s'il convient tout d'abord de considérer la nature pancréatique du syndrome (cas le plus fréquent) et en particulier l'hypothèse d'une lésion organique grave (adénome, carcinome, Langerhansiens, kyste hématique, etc.), l'origine Surrénalienne, Ante-hypophysaire, Hépatique, Thyroïdienne, ne doit pas être écartée systématiquement, même en présence de faits en faveur d'un grave dérèglement « fonctionnel » de la Régulation et de l'Equilibre glycémique.

L'hypothèse d'une lésion organique Pancréatique pourra être rejetée en cas d'accidents graves d'hypoglycémie spontanée : lorsque les variations quotidiennes de taux de sucre sanguin demeurent peu accusées, l'hypoglycémie relative, avec taux permanent « subnormal » enfin lorsque les troubles cliniques qui en découlent, sont heureusement modifiés par le traitement médical.

Elle devra, au contraire, être prise en considération lorsque les crises : ont tendance à s'aggraver - s'accompagnent de convulsions avec perte de connaissance prolongée *ou de coma complet* - lorsque la quantité de glucose quotidien nécessaire pour assurer l'équilibre glycémique doit être sans cesse élevé - enfin s'il existe une forte sensibilité à l'Insuline.

Le malade tiré du coma et dont la glycémie a pu être stabilisée aux environs du taux normal, devra faire l'objet d'examens viscéraux et d'épreuves fonctionnelles complémentaires (courbe d'hyperglycémie provoquée - Test d'hypoglycémie à l'Insuline - Réserve alcaline - Tubage gastrique avec étude du chimisme et de la sécrétion - Tubage duodénal - Radiographie vésiculaire et du cadre duodénal, etc...) dans le but de préciser

l'origine pancréatique et de poser les indications chirurgicales, s'il y a lieu.

Quoiqu'il en soit d'ailleurs, le Clinicien ne saurait oublier que l'Hypoglycémie Spontanée — même génératrice du Coma — doit toujours être, en réalité, considérée comme un *syndrome,* dont les limites se situent dans un vaste champ qui s'étend du syndrome de Seale Harris, de Muvo, à celui de Bickel (hypoglycémie spontanée constitutionnelle).

Vu : *Le Doyen,* LEFEBVRE

Vu : *Le Président de la Thèse,* BOUNHOURE.

Vu et permis d'imprimer,

Toulouse, le 21 décembre 1949

Le Recteur,
Président du Conseil d'Université,
Pour le Recteur,
le Doyen délégué :
DUPOUY

BIBLIOGRAPHIE

1. Wilder, Allan, Power, Robertson et Mayo. — Carcinome Pancréatique avec Hypoglycémie, 1927.
2. Labbé. — Le diagnostic du Coma Hypoglycémique. — *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris,* mars 1928.
3. Sigwald. — Hypoglyclémie, *Thèse Paris,* 1932.
4. Soskin et Collab. — Influence du Pancréas et du Foie sur la Tolérance au Dextrose, *Amer. J. Phys.,* 1934, 109.

— La phase hypoglycémique de la courbe de tolérance du dextrose, *id.* 110.

— Courbe de tolérance au dextrose sans insuline chez des chiens dépancréatés et hypophysectomisés, *id.,* 114, 1936.

5. Mallet (Guy) et Maillet. — Le traitement chirurgical de l'Hyperinsulinisme, Masson, 1944.
6. Deloyers (L.). — Les suites précoces et tardives de la gastrectomie du point de vue physiologique. — Physiopathologique de la gastrectomie subtotale pour ulcère. — *Acta gastro-entéral.,* Belgica, juin 1946.
7. Fiessinger. — Clinique et Investigations. — *Le Coma Hypoglycémique de Carence,* 1946.
8. Sendrail. — L'Hyperinsuline, Paris, Masson, 1947.
9. Brocq, Garcin, Goolewski et Feyel. — Hypoglycémie fonctionnelle. — *Académie de Chirurgie* (novembre 1948).
10. Brocq. — Hypoglycémies Pancréatiques, mars 1949.
11. Aguilé. — Troubles du Métabolisme du sucre et Ascaridiose, *Thèse Paris,* 1949.

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION 9

II. OBSERVATIONS 11

III. ETUDE CLINIQUE 21

IV. ETUDE GENERALE 29

1. *Historique* 29

2. *Biologie* 32

A) Modifications Humorales 32

B) Equilibre glycémique 33

C) Interprétation pathogénique 36

3. *Etude expérimentale* 36

4. *Exploration* 38

1. Epreuve de tolérance à l'insuline 39

2. Epreuve de tolérance au glucose 40

5. *Diagnostic étiologique* 41

A) Hypoglycémie pancréatique 41

a) forme organique 41

b) forme fonctionnelle 46

B) Hypoglycémie extra-pancréatiques .. 50

V. TRAITEMENT 55

VI. CONCLUSION 61

VII. BIBLIOGRAPHIE 65